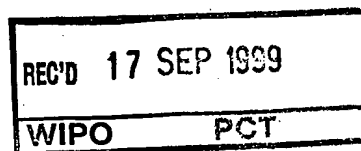


09/700434  
PCT 99/03554  
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EN

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



**Bescheinigung**

EP99/3554

Die Novosis Pharma AG in München/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Zeitgesteuert freisetzende wirkstoffhaltige Transdermalsysteme"

am 22. Mai 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole A 61 L und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 20. August 1999  
Deutsches Patent- und Markenamt

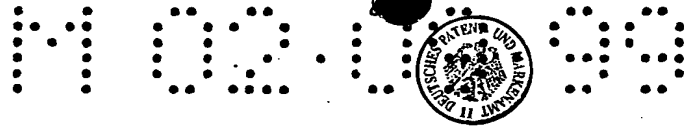
Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 198 23 027.3

Keller





## Zeitgesteuert freisetzende wirkstoffhaltige Transdermalsysteme

Die vorliegende Erfindung betrifft wirkstoffhaltige Transdermalsysteme mit zeitgesteuerter Freisetzungsscharakteristik. Die erfindungsgemäßen Transdermalsysteme können, einmal auf die Haut aufgebracht, ihren Wirkstoff in zwei oder mehreren aufeinanderfolgenden Stufen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten abgeben. Dadurch können dem Organismus, anders als bei Systemen des Stands der Technik, zu unterschiedlichen Zeiten während des Applikationsintervalls unterschiedliche Wirkstoffmengen verabreicht werden.

Die transdermale Gabe von Medikamenten mittels transdermaler therapeutischer Systeme („Pflaster“) ist heute Stand der medizinischen Anwendungen. Es werden erfolgreich solche Wirkstoffe mit Pflastern verabreicht, bei denen für die Wirksamkeit des Arzneimittels ein gleichförmiger Blutspiegelverlauf erwünscht ist. Zu dieser Kategorie gehören Wirkstoffe wie Estradiol, Clonidin, Fentanyl, Scopolamin, Flurbiprofen, Diclofenac etc. Die pharmakologische Wirkung dieser Wirkstoffe bleibt auch dann erhalten, wenn sie über längere Zeit, z.B. einige Tage,

11.02.09.99

2

verabreicht werden. Diese Wirkstoffe können auf einfache Art und Weise in sog. Matrix-Pflaster eingebettet werden, die dem Fachmann hinreichend bekannt sind: Matrix-Pflaster zeichnen sich vor anderen Pflastersystemen durch eine rein diffusionsgesteuerte Wirkstofffreisetzung aus, die nach der von Higuchi aufgestellten Diffusionsgleichung, 2. Wurzelgesetz (Gl. 1), beschrieben werden kann.

$$dQ_t = \frac{1}{2} k_1 A t^{-\frac{1}{2}}$$

(Gl. 1)

Q	Arzneistoffmasse
$k_1$	Liberationskonstante
A	Fläche
t	Zeit

Für homogene Matrices ist  $k_1$  entsprechend Gl. 2 einzusetzen

$$k_1 = \left[ D c_s \left( \frac{2M_0}{V} - c_s \right) \right]^{-\frac{1}{2}}$$

Gl. 2

D	Diffusionskoeffizient in Matrix
$c_s$	Sättigungskonzentration Arzneistoff in Matrix
$M_0$	Wirkstoffmenge in Matrix, $t=0$
V	Matrixvolumen

Dieser Gleichung (1), der Grundgleichung für alle matrixkontrollierten Arzneiformen, ist zu entnehmen, daß die Wirkstoffabgabe zur Quadratwurzel der Zeit umgekehrt proportional ist, d.h. die freigesetzte Menge mit der Zeit stetig abnimmt. Für die resultierenden Blutspiegel ergibt sich hieraus prinzipiell ein stärkerer Anstieg direkt nach der Applikation und ein stetiger Abfall über den gesamten Applikationszeitraum.

Ein erneuter Anstieg der Blutspiegel ist nur nach Auswechseln des Pflasters durch ein unverbrauchtes zu erreichen.

Eine komplizierter aufgebaute Variante von Transdermalsystemen ist die der Membranpflaster (z.B. DE 2 135 533, Alza Corp.). Sie sind mit dem Ziel einer zeitkonstanten Wirkstoffabgabe konstruiert worden. Die Freisetzung von Wirkstoffen wird in Gl. 3 (Permeation aus Reservoir durch Membranen) beschrieben.

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K_{m/r} K_{a/m} D_a q}{K_{m/r} D_m h_a + K_{a/m} D_a h_m}$$

Gl. 3

$dQ/dt$	Liberationsgeschwindigkeit
$K_{m/r}$	Verteilungskoeffizient Membran/Reservoir
$K_{a/m}$	Verteilungskoeffizient Haftschrift/Membran
$D_m$	Diffusionskoeffizient in Membran
$D_a$	Diffusionskoeffizient in Haftschrift
$q$	Wirkstoffmenge
$h_m$	Dicke der Membran
$h_a$	Dicke der Haftschrift

Auch nach dieser Gleichung ist die Wirkstoffabgabe stetig und bei langen Zeiten,  $q$  wird kleiner, monoton abnehmend. Im Falle des - unerwünschten - Risses der Membran kann es zu einem Dose dumping kommen, einem Freisetzungsimpuls, bei dem aber keinerlei Kontrolle über die Freisetzung ausgeübt werden kann.

Neben Wirkstoffen, die eine kontinuierliche Verabreichung während eines längeren Zeitraums ermöglichen, sind aber auch Wirkstoffe bekannt, die während der Applikationsperiode variable Blutkonzentrationen erfordern. Die bekanntesten Beispiele dafür, die auch in Transdermalsystemen angeboten werden, sind

M 02.09.99

4

Nitroglycerin, Nicotin und Testosteron. Nitroglycerin führt bei kontinuierlicher Zufuhr nach einigen Stunden zu einem durch Toleranzentwicklung eintretenden Wirksamkeitsverlust. Während der ersten Jahre der Vermarktung der Produkte trug man diesem Umstand nicht genügend Rechnung, so daß diese Art der Therapie mit Nitroglycerin in Fachkreisen nur eine geringe Akzeptanz fand. Entsprechend neueren Therapieerfahrungen werden heute die Pflaster nur ca. 10 - 12 Stunden appliziert, dann zur Schaffung einer Regenerierungsphase abgenommen, so daß abends kein Schutz durch Nitrate gegeben ist. Gerade in den frühen Morgenstunden treten jedoch gehäuft Anfälle von Angina pectoris auf. Bei dieser Applikationsart ist dann kein Schutz gewährleistet, es sei denn, die Patienten applizieren die Pflaster vor dem Aufstehen.

Die auf dem Markt befindlichen Pflaster für Nitroglycerin berücksichtigen diesen tageszeitlich variierenden Wirkstoffbedarf nicht.

Die Applikation nikotinhaltiger Pflaster soll zur Raucherentwöhnung beitragen. Die stimulierende Wirkung des Nikotins entfaltet sich bei dem plötzlichen Anstieg der Nikotinkonzentration im Blut beim Rauchen einer Zigarette o.ä. Die im Handel befindlichen Matrix-Nikotinpflaster können aber nur einen zeitkonstanten Blutspiegel erzeugen, der nicht den individuellen Nikotinbedarf des Rauchers decken kann.

Testosteron wird dem Organismus physiologischerweise in einem circadianen Rhythmus systemisch zur Verfügung gestellt. In den Morgenstunden um ca. 8:00 Uhr ist seine Blutkonzentration am höchsten, sinkt dann gegen Mittag auf ein relatives Minimum, um nachmittags wieder leicht anzusteigen. In der Nacht sind die Blutspiegel am geringsten. In der WO A 9210231 und in der DE 195 17 145 werden transdermale Systeme beschrieben, die



morgens appliziert relativ rasch zu einem Blutspiegelpeak führen, der gegen Nachmittag wieder absinkt. Der zweite Peak am Nachmittag kann mit diesen Systemen nicht erzielt werden. Bei dem zitierten Stand der Technik handelt es sich um Reservoirsysteme, bei denen die Wirkstofffreisetzung direkt nach der Applikation beginnt. Das Wirkstoffreservoir besteht im wesentlichen aus alkoholischen Wirkstofflösungen, die durch poröse Membranen in die Haut diffundieren. Dabei steht die mit Wirkstofflösung gesättigte Membran direkt mit der Haut in Kontakt. Derartige Systeme sind schwierig herzustellen und sehr teuer.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht nun darin, ein auf Standardmaschinen herzustellendes, preiswertes Matrix-Transdermalsystem zur Verfügung zu stellen, das den Anforderungen an den zeitabhängigen Wirkstoffbedarf des Körpers gerecht wird.

Insbesondere soll es das System ermöglichen, dem menschlichen oder tierischen Körper in variabler Weise Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen.

Erfindungsgemäß wird daher ein Transdermalsystem bereitgestellt, umfassend:

- a) eine Abdeckschicht (1),
  - b) eine wirkstoffhaltige Polymerschicht (3),
  - c) eine gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (4),
- und
- d) eine Schutzschicht (5),
- dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht (3) hydrophile Polymere umfaßt.

Das erfindungsgemäße System weist den Vorteil auf, daß die hydrophilen Polymere der Schicht (3) durch Hautfeuchtigkeit an- oder aufgelöst werden können, wodurch es zum vollständigen Zu-

sammenbruch der Schicht (3) kommen kann. Dann werden die Wirkstoffe stoßartig freigesetzt und an die Haut des Patienten abgegeben.

Durch Einstellung der Beladung, Dicke, Zusammensetzung, Porengröße, Wasserdurchlässigkeit etc. der Schicht (4) und gegebenenfalls auch der Schicht (3) kann der Zeitpunkt genau eingestellt werden, an dem es zu der Freisetzung des Wirkstoffs oder des Wirkstoffgemisches kommt.

Enthält auch die Schicht (4) einen oder mehrere Wirkstoffe, so wird beginnend mit dem Aufbringen des Systems auf die Haut langsam Wirkstoff an die Haut abgegeben. Diese Phase kann bis zu dem Zeitpunkt dauern, an dem die stoßartige Wirkstofffreisetzung der Schicht (3) einsetzt.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Polymere der Schicht (3) in Wasser löslich.

In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Schicht (3) Perforationen (Löcher) auf, durch die die Haftkleberschicht (4) mit der Abdeckschicht (1) in Kontakt treten kann. Dadurch wird die Haftung der Abdeckschicht (1) auf der Polymerschicht (3) verstärkt. Der Durchmesser der Löcher kann z.B. 0,1 bis 5 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm betragen.

Das erfindungsgemäße Transdermalsystem kann eine zwischen der wirkstoffhaltigen Polymerschicht (3) und der Abdeckschicht (1) angeordnete Haftkleberschicht (2) aufweisen, die gegebenenfalls wirkstoffhaltig ist.

Dieses System ist dann besonders vorteilhaft, wenn es zum Zusammenbruch der Polymerschicht (3) gekommen ist, da das Pflaster weiter seine Stabilität beibehält.



Insbesondere, wenn die Schicht (3) perforiert ist und Verankerungen durch die Perforation von Schicht (2) zu Schicht (4) führen, wird ein erheblicher Stabilitätsgewinn erzielt.

Enthält Schicht (2) einen oder mehrere Wirkstoffe, so kann nach der stoßartigen Freisetzung durch Schicht (3) weiter langsam Wirkstoff an die Haut abgegeben werden.

Die Abdeckschicht (1) umfaßt erfindungsgemäß an sich übliche Materialien wie ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), wie Polyterephthalsäureester oder Polypropylen, oder ein oder mehrere wasserdampfdurchlässige(s) Material(ien), wie Polyurethan, oder ein oder mehrere Gewebe oder Vliese.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Haftkleberschicht (4) und gegebenenfalls die Haftkleberschicht (2) unabhängig voneinander druckempfindliche Haftkleberschichten.

Erfindungsgemäß sind der oder die Wirkstoff(e) in der Polymerschicht (3) vorzugsweise nicht mit Wasser mischbar.

Als hydrophile Polymere kommen z.B. Gelatine oder Cellulose-ester oder -ether oder Derivate davon in Betracht.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffe können in den jeweiligen Schichten als immobilisierte Wirkstofflösung(en) oder -dispersion(en) vorliegen.

Die Schutzschicht (5) kann eine an sich übliche, wiederablösbare Schutzschicht sein und eine silikonisierte Folie oder ein Silikonpapier umfassen.



11 02.09.99

8

Das erfindungsgemäße Transdermalsystem kann so aufgebaut sein, daß

- a) die Schichten (2) und (4) wirkstofffrei sind, oder
  - b) die Schicht (2) wirkstoffhaltig und die Schicht (4) wirkstofffrei ist, oder
  - c) die Schicht (2) wirkstofffrei und die Schicht (4) wirkstoffhaltig ist, oder
  - d) die Schichten (2) und (4) wirkstoffhaltig sind,
- wobei die Dicke der Schicht (4) 10 bis 300 µm, vorzugsweise 30 bis 100 µm und die Dicke der Schicht (2) 1 bis 300 µm, vorzugsweise 3 bis 100 µm betragen kann.

Als Wirkstoffe kommen z.B. Testosteron, Nitroglycerin, Nicotin oder Gemische davon in Betracht.

Somit kann das erfindungsgemäße Transdermalsystem z.B. zur Behandlung von Angina pectoris, zum Nicotinentzug oder bei Testosteronmangelerscheinungen eingesetzt werden.

Ein erfindungsgemäßes Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Transdermalsystems ist dadurch gekennzeichnet, daß eine Haftschrift (4) auf eine Schutzschicht (5) aufgebracht wird, auf die Haftschrift (4) eine wirkstoffhaltige, gegebenenfalls Perforationen aufweisende hydrophile Polymerschicht (3) aufgebracht wird, auf die Polymerschicht (3) gegebenenfalls eine weitere Haftschrift (2) aufgebracht und auf die oberste Schicht eine Abdeckschicht (1) aufgebracht wird.

Das erfindungsgemäße Transdermalsystem besteht also aus einem mehrschichtigen Laminat, umfassend eine Abdeckschicht (backing, Schicht (1)), die wasserdampfundurchlässig, wie Polyterephthalsäureester oder Polypropylen, oder wasserdampfdurchlässig sein kann, wie Polyurethan, oder ein Gewebe oder ein Vlies. Auf diese Abdeckschicht wird gegebenenfalls eine



druckempfindliche Haftkleberschicht (Verankerung, Schicht (2)), druckempfindliche Haftkleber sind jedem Fachmann hinreichend bekannt, entweder aus Lösung, Dispersion oder lösemittel- oder dispersionsmittelfrei, aufgebracht. Diese Schicht kann wirkstoffhaltig oder wirkstofffrei sein, vorzugsweise ist sie wirkstofffrei. Auf diese Klebstoffschicht wird eine Schicht (Schicht (3)), umfassend oder bestehend aus einer Polymerschicht und einer in der Polymerschicht immobilisierten Wirkstofflösung oder -dispersion, aufgebracht. Das Polymer ist vorzugsweise ein wasserlösliches Polymer, wie Gelatine oder Celluloseester oder -ether. In das wasserlösliche Polymer (Polymerschicht (3)) wird z.B. eine nicht wassermischbare Wirkstofflösung oder -dispersion eingebracht, die das alleinige oder einen Teil des gesamten Wirkstoffreservoirs bilden kann. Auf die Polymerschicht wird eine weitere Schicht (Schicht (4)) eines druckempfindlichen Haftklebers, die zum Fixieren des Systems auf der Haut vorgesehen ist, aufgebracht. Diese Schicht kann wirkstoffhaltig oder wirkstofffrei sein. Sie umfaßt oder besteht z.B. aus den dem Fachmann bekannten druckempfindlichen Haftklebern, die wiederum aus Lösung, Dispersion oder lösemittel- oder dispersionsmittelfrei aufgetragen werden können. Es können Verankerungen durch Löcher in der Polymerschicht (3) hindurchgezogen werden, um Schicht (2) mit Schicht (4) zu verbinden. Auf die letztgenannte Schicht wird eine wiederablösbare Schutzschicht (Schicht (5)), in der Regel eine silikonisierte Folie oder ein Silikonpapier, aufgebracht, die vor der Applikation des Systems auf die Haut entfernt wird.

M 02.09.99

10

Zur Erläuterung der Funktionsweise des erfindungsgemäßen Systems können 4 Fälle unterschieden werden (s. Abb. 1):

i. Schicht (2) und Schicht (4) sind wirkstofffrei

Da die Polymerwirkstoffschicht (Schicht (3)) aus einem oder mehreren wasserlöslichen Polymer(en) bestehen oder diese(s) umfassen kann, muß die Hautfeuchtigkeit in diese Schicht eindringen, sie an- oder auflösen, um den in ihr z.B. als Emulsionströpfchen immobilisierten Wirkstoff herausdiffundieren zu lassen. Der, z.B. je nach Beladungsgrad der Schicht (3), mehr oder weniger schnelle Zusammenbruch der Schicht führt zum stoßartigen Freiwerden einer großen Menge des Wirkstoffs, der schnell durch die Schicht (4) in die Haut eindringen kann.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Systems gegenüber den herkömmlichen Matrixsystemen besteht darin, daß nach Aufkleben des Systems auf die Haut über eine voreinzustellende Zeit keine Wirkstoffabgabe erfolgt, dann aber eine stoßartige Wirkstoffabgabe erfolgt. Die Voreinstellung der Zeit kann z.B. durch die Dicke der Schicht (4), deren Zusammensetzung, Porengröße, Wasserdurchlässigkeit etc. eingestellt werden.

11.02.89.99

ii. Schicht (2) ist wirkstoffhaltig, Schicht (4) ist wirkstofffrei

Nach dem unter i beschriebenen Erschöpfen der Polymerschicht (3) kann nun aus der Schicht (2) weiterer Wirkstoff nachdiffundieren und eine zweite kontinuierliche Freisetzungsperiode beginnen. Diese Ausbildung ist vorteilhaft für Wirkstoffe wie Testosteron einsetzbar, bei denen nach einem anfänglich schnellen Freisetzungsanteil ein langsamerer kontinuierlich freisetzender Dosisteil benötigt wird.

iii. Schicht (2) ist wirkstofffrei, Schicht (4) ist wirkstoffhaltig

Bei dieser Ausbildung des erfindungsgemäßen Systems beginnt direkt nach der Applikation die kontinuierliche Wirkstofffreisetzung aus der Schicht (4). Nach einer durch die Dicke und Zusammensetzung etc. der Schicht (4) bestimmten Verzögerungszeit beginnt die unter i beschriebene, schnelle Freisetzung des Wirkstoffanteils der Schicht (3). Diese Systeme können vorteilhaft dort eingesetzt werden, wo z.B. in Zeiten körperlicher Ruhe keine oder nur geringe Krankheitssymptome auftreten, aber zu Zeiten von beginnenden Aktivitäten diese Symptome deutlich stärker werden. Es ist z.B. für organische Nitrate bekannt, die bei der Behandlung von koronaren Herzkrankheiten verwendet werden, daß sie in den Morgenstunden, zur Zeit der häufigsten Herzanfälle, ihre höchste Wirksamkeit entfalten. In Phasen der relativen körperlichen Ruhe ist der Bedarf an Nitrat dagegen niedriger. Ein derartiges System könnte also abends appliziert werden, gibt dann nur relativ wenig Wirkstoff während der Ruhezeit ab, um morgens, nach der entsprechend eingestellten Verzögerungszeit, mehr Wirkstoff an den Körper abzugeben.

iv. Schicht (2) und Schicht (4) sind wirkstoffhaltig

Bei dieser Ausbildung des erfindungsgemäßen Transdermalsystems beginnt die kontinuierliche Freisetzung des Wirkstoffes nach der Applikation aus der Schicht (4), erreicht nach der Verzögerungszeit ihren Maximalwert, um nach Erschöpfen der Polymerschicht (3) wieder langsam und kontinuierlich aus der Schicht (2) fortgesetzt zu werden.

#### Herstellungsverfahren

Die druckempfindliche Haftschrift (Schicht (4)) wird - mit oder ohne darin gelöstem oder dispergiertem Wirkstoff - auf die silikonisierte Schutzschicht (Schicht (5)) aufgetragen. Dabei kann die Schicht aus Lösung in organischen Lösemitteln wie Ethylacetat, Hexan o.a., aus Lösung oder Dispersion in wäßrigen Lösemitteln oder auch lösemittelfrei mittels Schmelzbeschichtung oder durch in situ Polymerisation aufgetragen werden. Die Stärke dieser Schicht kann 10 bis 300 µm, vorzugsweise 30 bis 100 µm betragen. Der (die) darin enthaltene(n) Wirkstoff(e) kann (können) echt gelöst oder mikrodispers vorliegen. Es sind Kombinationen mehrerer Wirkstoffe einsetzbar.

In einem separaten Arbeitsgang wird die wirkstoffhaltige Polymerschicht (Schicht (3)) hergestellt, indem z.B. eine Lösung oder Dispersion eines oder mehrerer Wirkstoffe in einem nicht- oder schwerflüchtigen Lösemittel in eine wäßrige Lösung oder Schmelze eines hydrophilen Polymers einemulgiert wird. Die Emulsion wird auf einer Intermediärfolie ausgestrichen. Beim Erstarren der Emulsion bilden sich z.B. flüssigkeitsgefüllte Poren in der Polymerschicht. Diese Schicht wird nachgetrocknet und ergibt einen Film, in dem die Wirkstofflösung/Dispersion in immobilisierten Tropfen vorliegt. Dann kann die Polymerschicht mittels Stanzung mit Löchern mit Durchmessern von 0,1

bis 5 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm versehen werden. Danach kann die gelochte Polymerschicht unter Entfernen der Schutzfolie auf die Schicht (4) aufkaschiert werden.

Dann wird in einem weiteren Arbeitsgang die Schicht (2) - mit oder ohne darin gelöstem oder dispergiertem Wirkstoff - auf die Abdeckschicht (Schicht (1)) aufgetragen. Dabei kann die Haftschrift aus Lösung in organischen Lösemitteln wie Ethylacetat, Hexan o.ä., aus Dispersion in wäßrigen Lösemitteln oder auch lösemittelfrei mittels Schmelzbeschichtung oder durch in situ Polymerisation aufgetragen werden. Die Stärke dieser Schicht kann 1 bis 300 µm, vorzugsweise 3 bis 100 µm betragen. Der darin enthaltene Wirkstoff kann echt gelöst oder mikrodispers vorliegen. Es sind Kombinationen mehrerer Wirkstoffe herstellbar. Nach Aushärten dieser Schicht wird sie auf die Polymerschicht (3) aufkaschiert. Dabei kann sich die Haftschrift durch die optional vorhandenen Stanzlöcher der Schicht (3) mit der Haftschrift (4) verbinden. Dadurch ist ein stabiler Verbund des Systems auch dann gewährleistet, wenn sich die Polymerschicht (3) während der Applikation des Systems vollständig auflösen sollte.

Nach Ausstanzen der entsprechenden Kontur aus dem Laminat ist das Transdermalsystem fertiggestellt.

11.02.09.99

## Patentansprüche

1. Transdermalsystem, umfassend:

- a) eine Abdeckschicht (1),
- b) eine wirkstoffhaltige Polymerschicht (3),
- c) eine gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (4),
- und
- d) eine Schutzschicht (5),

dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht (3) hydrophile und/oder wasserlösliche Polymere umfaßt.

2. Transdermalsystem nach Anspruch 1, *gekennzeichnet* durch eine zwischen der wirkstoffhaltigen Polymerschicht (3) und der Abdeckschicht (1) angeordnete Haftkleberschicht (2), die gegebenenfalls wirkstoffhaltig ist.

3. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch *gekennzeichnet*, daß die Abdeckschicht (1) ein oder mehrere wasserdampfundurchlässige(s) Material(ien), wie Polyterephthalsäureester oder Polypropylen, oder ein oder mehrere wasserdampfdurchlässige(s) Material(ien), wie Polyurethan, oder ein oder mehrere Gewebe oder Vliese umfaßt.

4. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch *gekennzeichnet*, daß die Haftkleberschicht (4) und gegebenenfalls die Haftkleberschicht (2) unabhängig voneinander druckempfindliche Haftkleberschichten sind.

5. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch *gekennzeichnet*, daß der oder die Wirkstoff(e) in der Polymerschicht (3) nicht mit Wasser mischbar sind.



6. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch *gekennzeichnet*, daß das hydrophile Polymer Gelatine oder Celluloseester oder -ether oder Derivate davon umfaßt.

7. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch *gekennzeichnet*, daß die Polymerschicht (3) perforiert ist, so daß zumindest die Haftkleberschicht (4) mit auf der anderen Seite der Polymerschicht (3) gelegenen Schichten (1,2) in Kontakt treten kann.

8. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch *gekennzeichnet*, daß die Wirkstoffe in den jeweiligen Schichten als immobilisierte Wirkstofflösung(en) oder -dispersion(en) vorliegen.

9. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch *gekennzeichnet*, daß die Schutzschicht (5) wiederablösbar ist und eine silikonisierte Folie oder ein Silikonpapier umfaßt.

10. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 2 bis 9, dadurch *gekennzeichnet*, daß

- a) die Schichten (2) und (4) wirkstofffrei sind, oder
- b) die Schicht (2) wirkstoffhaltig und die Schicht (4) wirkstofffrei ist, oder
- c) die Schicht (2) wirkstofffrei und die Schicht (4) wirkstoffhaltig ist, oder
- d) die Schichten (2) und (4) wirkstoffhaltig sind.

11. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch *gekennzeichnet*, daß die Dicke der Schicht (4) 10 bis 300 µm, vorzugsweise 30 bis 100 µm beträgt.

12. Transdermalsystem nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch *gekennzeichnet*, daß der Wirkstoff Testosteron, Nitroglycerin, Nicotin oder Gemische davon umfaßt.



14.02.09.99

13. Transdermalsystem nach einem der Ansprüche 2 bis 12, dadurch *gekennzeichnet*, daß die Dicke der Schicht (2) 1 bis 300 µm, vorzugsweise 3 bis 100 µm beträgt.

14. Verfahren zur Herstellung eines Transdermalsystems nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch *gekennzeichnet*, daß eine Haftschrift (4) auf eine Schutzschicht (5) aufgebracht wird, auf die Haftschrift (4) eine wirkstoffhaltige, gegebenenfalls Perforationen aufweisende Polymerschicht (3) aufgebracht wird, auf die Polymerschicht (3) gegebenenfalls eine weitere Haftschrift (2) aufgebracht und auf die oberste Schicht eine Abdeckschicht (1) aufgebracht wird.

15. Verwendung eines Transdermalsystems nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Behandlung von Angina pectoris, zum Nicotinentzug oder bei Testosteronmangelerscheinungen.

11.02.09.99

### Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Transdermalsystem, umfassend:

- a) eine Abdeckschicht (1),
  - b) eine wirkstoffhaltige Polymerschicht (3),
  - c) eine gegebenenfalls wirkstoffhaltige Haftkleberschicht (4),
- und

- d) eine Schutzschicht (5),

dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht (3) hydrophile und/oder wasserlösliche Polymere umfaßt.

M 02.09.99

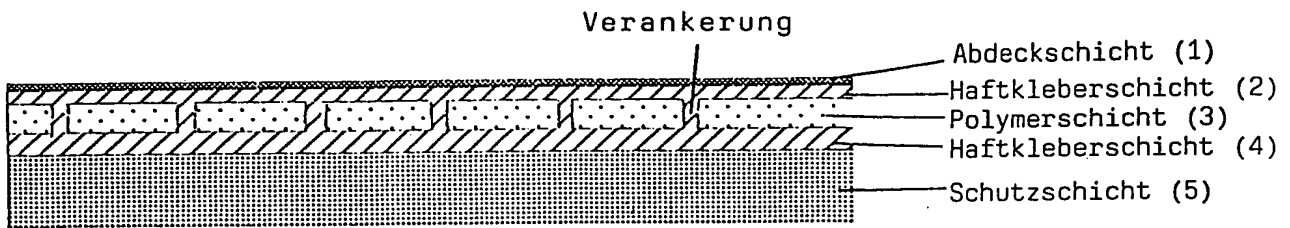


Abb. 1

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**